

## Sarcomi dei tessuti molli

I sarcomi dei tessuti molli (**STM**) colpiscono il tessuto connettivo in genere ed in particolare i muscoli, il tessuto adiposo, i tendini ed i tessuti sinoviali.

Negli Stati Uniti i nuovi casi diagnosticati in un anno sono circa 9000. I

In Europa, secondo stime per altro in parte attendibili con l'ingresso di nuove Nazioni, si attesta in circa 6000 nuovi casi all'anno.

In Italia si stima che i nuovi casi diagnosticati ogni anno siano circa 1500.

Sono tumori rari se considerati singolarmente in base alla tipizzazione istologica che vede più di cinquanta caratterizzazioni

In relazione all'età l'incidenza vede un primo picco in età pediatrica ed un successivo costante aumento dell'incidenza a partire dai 20 anni di età per arrivare ad un picco massimale dopo i 60 anni.

Nei bambini l'istologia più frequente è il rhabdomyosarcoma, nell'adulto prevalgono le forme fusocellulari.

La mortalità per questa patologia, malgrado siano migliorate le tecniche chirurgiche, rimane elevata con una sopravvivenza a cinque anni del 50% dei pazienti colpiti.

Importante, ai fini della sopravvivenza, è la sede anatomica in quanto la prognosi è assai diversa se la malattia ha colpito un arto oppure il retroperitoneo.

### Fattori di rischio

Pochi istotipi riconoscono una causa identificabile.

**Radiazioni:** è evidente il rapporto causa-effetto per la comparsa di un sarcoma secondario in pazienti che hanno praticato radioterapia per un linfoma, un cancro della portio uterina, un cancro della mammella ed un cancro del retto.

**Infezioni virali:** si è visto un nesso causale tra infezione da EBV ed il leiomyosarcoma specie in soggetti immunodepressi

**Rischio lavorativo:** si è dimostrato un nesso causale tra i pesticidi ed i sarcomi del muscolo, il cloruro di vinile e gli angiosarcomi epatici ed il bisfenolo A ed il leiomyosarcoma.

**Malattie genetiche:** nella neurofibromatosi di tipo 1 vi è un rischio aumentato di sarcoma delle guaine nervose.

### Diagnosi

Tardiva il più delle volte per sottostima delle neoformazioni. Di particolare rilevanza è l'attività del medico di famiglia che dovrebbe indirizzare con sollecitudine ad esami diagnostici pazienti portatori di neoformazioni dei tessuti molli con volume superiore ai 4 centimetri e pazienti portatori di masse di qualunque dimensione se profonde.

Per le particolari caratteristiche di questa patologia non esiste l'opportunità di un programma di screening.

**Istologia:** come già detto si riconoscono innumerevoli istotipi a tal punto che si raccomanda una valutazione anatomopatologica effettuata da un professionista esperto. Per comprendere meglio questa problematica si riportano i vari tipi istologici:

- a differenziazione fibroistocitaria (plessiforme – a cellule giganti – pleomorfo)
- a differenziazione fibroblastica-miofibroblastica (fibromatosi dermoide – dermatofibrosarcoma protuberans – fibroblastoma a cellule giganti – fibroxantoma atipico – miofibroblastico infiammatorio e di basso grado – fibrosarcoma infantile – mixofibrosarcoma – epitelioidi sclerosante ed altri)
- a differenziazione muscolare striata (rhabdomyosarcoma embrionale, alveolare, pleomorfo)
- a differenziazione muscolare liscia (leiomyosarcoma)
- a differenziazione adipocitaria (adipocitico – sclerosante – infiammatorio a cellule fusate)
- a differenziazione vascolare (emangioendotelioma kaposiforme e retiforme – angioendotelioma intralinfatico, composito, epitelioidi – sarcoma di Kaposi – angiosarcoma cutaneo e dei tessuti molli)
- a differenziazione condro-ossea (osteosarcoma extrascheletrico)
- a differenziazione neuroectodermica (sarcoma di Ewing-PNET – delle guaine nervose periferiche, periferiche eterologhe, epitelioidi, melanotico)
- a differenziazione incerta (ialinizzante angiectasico delle parti molli – istiocitoma fibroso angiomatoidi – fibromixoidi ossificanti – mioepitelioma – sarcoma sinoviale, epitelioidi, a cellule chiare, alveolare delle parti molli – condrosarcoma mixoidi extrascheletrico, mesenchimale – mesenchimoma maligno – desmoplastico a cellule rotonde – rabdoide extrarenale – intinale – pecoma)

Tutte queste forme descritte dimostrano la complessità del problema anche se poi la ricaduta terapeutica si restringe a poche varianti. Personalmente ritengo che lo studio immunoistochimico recettoriale, il gene profile, la mutazione di PTEN ed altro potrebbero snellire la diagnostica istologica dando per altro un indirizzo terapeutico mirato su caratteristiche non solo morfologiche.

## Diagnosi

La diagnosi di sarcoma dei tessuti molli (STM) deve sempre essere **radiologica** ed **istologica**, quest'ultima procedura per altro deve essere indipendente dal sospetto posto dalla diagnostica per immagini.

La **diagnostica per immagini** è molto importante sia per la valutazione nelle fasi d'esordio della malattia sia nella stadiazione.

Gli esami consigliati sono:

**ecografia:** questo esame consente di misurare le dimensioni della lesione e le caratteristiche della forma e dei margini, i rapporti con le strutture anatomiche circostanti, la vascolarizzazione tramite l'eco power color doppler. Maggior attendibilità di questi dati può essere offerta dall'ecografia con mezzo di contrasto e praticata con ecografi di ultima generazione.

**Tc:** oltre a migliorare la valutazione dei dati emersi dall'ecografia consente una miglior definizione della massa rispetto all'edema peritumorale favorendo il chirurgo durante l'atto operatorio. Esclude il coinvolgimento osseo della patologia. Deve comprendere questo esame la valutazione del parenchima polmonare spesso sede di lesioni secondarie a distanza. Può essere aggiunta anche una valutazione dei parenchimi addominali anche se l'evento di localizzazione secondarie a questo livello è più rara.

**RMN:** questo esame è oggi considerato il più attendibile per tutta una serie di dati ulteriori utili alla successiva procedura chirurgica. Evidenzia meglio localizzazioni satelliti della patologia, definisce meglio il tessuto reattivo da quello cicatriziale, evidenzia il compartimento coinvolto dalla massa ed i rapporti con le strutture vasculo-nervose e migliora la definizione della vascolarizzazione. Anche in questo caso la metodica può essere utilizzata per valutare eventuali localizzazioni a distanza.

La **diagnosi** principale rimane quella **istologica**. L'esame può essere praticato con agoaspirato, con ago tranciante, con biopsia incisionale, con biopsia escissionale e con esame estemporaneo al congelatore in corso di intervento.

La prima metodica è di scarso utilizzo per le modeste informazioni fornite, può essere utile nella valutazione di una sospetta recidiva. La biopsia con ago tranciante è quella che fornisce maggiori informazioni. Possiede quest'ultima però dei limiti dovuti dalla potenziale possibilità di disseminazione locale della malattia e dalla possibilità di prelevare tessuto necrotico inutile alla diagnosi. La biopsia incisionale va applicata quando la precedente metodica non ha fornito dati sufficienti. La biopsia escissionale viene applicata sulla scorta del dato per immagini in assenza di preventiva diagnosi istologica. Questa procedura è meglio integrata da un esame istologico estemporaneo al congelatore in corso di intervento. Queste ultime metodiche non vengono ritenute raccomandabili dalle linee guida. In questo senso il mio parere personale è diverso in quanto ritengo, confortato dai più recenti convincimenti sulla biologia molecolare dei tumori, che provocare un trauma su un tessuto neoplastico attivi, come in un tessuto normale, un conseguente processo di riparazione tissutale inducendo meccanismi tipici della progressione tumorale sia locale che a distanza.

## Stadiazione

La classificazione in stadi permette una valutazione prognostica ma nel caso degli STM, per l'eterogeneità degli istotipi, vale di più la definizione delle caratteristiche biologiche della malattia, il volume della malattia, la sua profondità ed i rapporti con le strutture anatomiche vicine. La metastatizzazione a distanza è certamente un dato prognostico fondamentale.

## Terapia

La **chirurgia** rappresenta l'unico trattamento efficace quando la malattia è localizzata, può essere integrata con chemioterapia e radioterapia. La chirurgia si avvale d'interventi radicali con amputazioni di arti che rappresentano una grave invalidità non sempre accettata dal paziente, a questa si sostituisce l'intervento ampio con il quale si intende la resezione di tutto il comparto anatomico in cui è situata la malattia. Questo ultimo tipo d'intervento lo si ritiene tale se vi è almeno un centimetro di tessuto sano in corrispondenza dei limiti della malattia fatte salve le strutture non sacrificabili, almeno un millimetro di tessuto sano quali il periostio, il perinevrio, l'avventizia dei vasi e la fascia muscolare. Pur non essendo sostituibile la chirurgia con la radioterapia bisogna consolidare il risultato chirurgico con una radioterapia locale. La presenza di malattia nei margini chirurgici presuppone la necessità di una radicalizzazione con un successivo intervento chirurgico. La **radioterapia** la cui finalità è il controllo locale della malattia può essere pre e post operatoria ma non può in ogni caso rimediare ad un trattamento chirurgico inadeguato. La radioterapia, al di là di casi particolari, deve essere riservata alle forme più aggressive. La chemioterapia si avvale di pochi farmaci e peraltro poco attivi. I farmaci ritenuti attivi sono le antracicline (adriamicina – epirubicina), l'ifosfamide e la dacarbazina. L'applicazione della chemioterapia post-intervento è oggetto di controversia in quanto i lavori non hanno dimostrato un risultato statisticamente significativo in termini di sopravvivenza. Come per la radioterapia la chemioterapia non può sostituirsi ad un intervento chirurgico adeguato. La **chemioterapia** che viene praticata prima dell'intervento chirurgico (neoadiuvante) ha dimostrato scarsa efficacia malgrado venga praticata, soprattutto nella malattia più aggressiva. Negli ultimi anni ha preso campo la chemioterapia loco-regionale ipertermica che consiste nella perfusione dell'arto con TNF (tumor necrosis factor) o chemioterapici e si prefigge come scopo la sola riduzione della massa per un intervento meno demolitivi. Nella malattia metastatica, essendo il polmone l'organo maggiormente colpito, si avvale della chirurgia di debulkin laddove possibile se non è possibile si applica trattamento chemioterapico la cui risposta però risulta modesta. Trattamenti con le alte dosi con supporto di cellule staminali non ha offerto vantaggi. Recentemente è stata aggiunta ai chemioterapici standard la **trabectedina**, una sostanza estratta da un piccolo animale marino chiamato ascidia che vive nei fondali. La trabectedina, (ET-743) questo il nome del farmaco, è già da tempo allo studio per il carcinoma dell'ovaio e ha ottenuto il parere positivo dell'EMA, per la cura per i sarcomi dei tessuti molli in fase avanzata.

Uno studio pubblicato su Lancet Oncology ha sostenuto l'efficacia di questa molecola contro il liposarcoma mixoide, una patologia che in Italia registra circa 250 nuovi casi ogni anno. Il meccanismo d'azione sembra ricondursi ad una azione di blocco recettoriale.

I **sarcomi del retroperitoneo** che rappresentano lo 0.2% di tutti i tumori ed il 15% degli STM sono caratterizzati da diagnosi tardiva. Il liposarcoma ed il leiomiomasarcoma sono le forme di più frequente riscontro. L'intervento chirurgico, per la posizione anatomica risulta sempre non radicale e la rimozione di tutti gli organi vicina, laddove possibile, è una opzione discutibile. La percentuale di ricaduta è pari all'80%. La radioterapia e la chemioterapia, che sono analoghe a quelle praticate per le lesioni agli arti, hanno un impatto terapeutico marginale.

Ritengo di poter affermare, visto il buon risultato ottenuto con l'uso della trabectedina, che in queste patologie, previo studio del set recettoriale, si possano utilizzare i nuovi farmaci a blocco tirosinochinasico ed ad azione su meccanismi dell'epigenoma.

[\(Vedi su schemi terapeutici PICURO le modalità di applicazione della mia terapia - Picuro15\)](#)

Maurizio Pianezza

## **Tumori stromali GIST**

I GIST rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne rappresentando i più comuni tumori mesenchimali dell'apparato gastroenterico. Le sedi d'insorgenza in base alla frequenza sono lo stomaco (50%), l'intestino tenue (25%), l'esofago e il retto (5%) e rare localizzazioni extra intestinali.

### **Istologia**

Possono essere epitelioidi o misti ma tutti a cellule fusate caratterizzati per il 95% dei casi dall'espressione immunofenotipica di c-kit (CD 117). L'indice mitotico (maggior numero di cellule che si dividono) condiziona il comportamento biologico. La localizzazione gastrica ha un indice mitotico inferiore rispetto alla localizzazione nel tenue. La metastatizzazione avviene a livello epatico e peritoneale. Dal punto di vista molecolare riconosce una mutazione che attiva il gene KIT nell'80% dei casi, nei restanti casi una mutazione del gene PDGFRA. Esistono per altro GIST a mutazione mista definiti "wild type". Gli esoni mutati del gene KIT sono 9-11-13-14-17 e gli esoni per il gene PDGFRA sono 12-18. Il GIST con mutazione attivatoria del gene KIT con esone 11 mutato risulta clinicamente il più aggressivo.

### **Diagnosi**

Gli esami indicati sono la Tc e la RMN che pur risultando suggestive per GIST pongono la necessità di una diagnosi differenziale con linfomi, tumori germinativi e altri tipi di sarcoma. La biopsia percutanea con ago tranciante o in corso di eco-endoscopia non è scevra da rischi di contaminazione per cui si predilige l'atto chirurgico anche se questo può risultare nel dubbio diagnostico non condotto correttamente. Utile risulta l'esame estemporaneo al congelatore in corso di intervento.

Il controllo clinico a distanza si effettua tramite TC-PET che da un dato morfofunzionale.

### **Terapia**

La chirurgia è la procedura da attuare laddove esista una possibile radicalizzazione. In caso d'intervento radicale la terapia adiuvante con imatinib (Glivec) non è entrata ancora nella pratica clinica standard. L'utilizzo invece nella malattia non operabile o con residuo di malattia è raccomandato e se l'uso dell'imatinib induce una riduzione che consente una radicalizzazione chirurgica questa deve essere praticata. In questo ultimo caso la terapia con imatinib va poi proseguita per un periodo variante da uno a tre anni. Nella malattia metastatica è imperativo l'utilizzo dell'imatinib. In caso di progressione di malattia in corso di trattamento con imatinib è raccomandato il trattamento con sunitinib (Sutent).

Nei casi che risultano recidivi dopo la terapia di prima e seconda scelta, a mio avviso, i preparati di tessuto andrebbero rivalutati da punto di vista immunohistochimico per ricercare la presenza di altri set recettoriali su cui agire con molecole farmacologiche adeguate (esempio EGFR).

[\(Vedi su schemi terapeutici PICURO le modalità di applicazione della mia terapia - Picuro15\)](#)